

**Die Acetylierung von Sulfonamiden
bei verschiedenen
Krankheitszuständen**

Judith Sailer

Druck: Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 21777

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. SEITZ

DIE ACETYLIERUNG VON SULFONAMIDEN

BEI VERSCHIEDENEN KRANKHEITZUSTÄNDEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Judith Sailer
aus Stuttgart



München 1958

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. K. STUHLFAUTH

Korreferent: Prof. Dr. W. SEITZ

Dekan: Prof. Dr. K. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 9. 1958

DIE ACETYLIERUNG VON SULFONAMIDEN BEI VERSCHIEDENEN

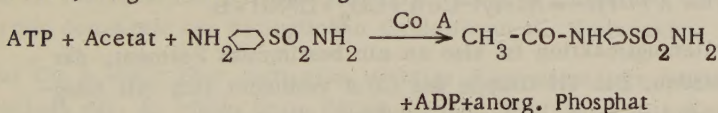
KRANKHEITZUSTÄNDEN

I. E I N L E I T U N G

Seit der Einführung der Sulfonamide in die Therapie durch DOMAGK befaßten sich zahlreiche Autoren mit dem weiteren Schicksal und Abbau dieser Substanzen im menschlichen Organismus. Dabei stellte sich heraus, daß das Sulfonamid in den Organen und Körperflüssigkeiten nicht vollständig in freier, sondern z.T. in acetylierter Form vorliegt. Bei letzterer ist ein H-Atom von N₂ durch einen Acetylrest substituiert. Die Acetylierung wird von FRISK² (1) eingehend diskutiert. Anscheinend handelt es sich dabei um einen Entgiftungsvorgang, der allgemein bei aromatischen Aminen eintritt.

KLEIN und HARRIS (2) wiesen in in vitro Versuchen nach, daß die Acetylierung nur in der intakten Leberzelle erfolgt. STEWART, ROURKE und ALLAN (3) konnten dies bestätigen. LIPMANN (4) gelang der Nachweis, daß Extrakte aus Taubenleber Sulfanilamid acetylieren. Von KAPLAN und LIPMANN wurde diese Reaktion zu einer Bestimmungsmethode für Coencym A (Co A) ausgearbeitet. Sie zeigten erstmals, daß Co A zur Sulfanilamidacetylierung notwendig ist.

Dabei liegt der Methode, die fortan zur Co A-Bestimmung angewandt wurde, folgende Reaktion zugrunde:



Für den Ablauf der Reaktion sind mehrere Faktoren von ausschlaggebender Bedeutung. Es müssen erstens ATP und Acetat im Überschuß vorhanden sein. Ferner ist die bestehende Co A-Konzentration wichtig. Liegt dieselbe nämlich so niedrig, daß das acetylierende Encym-

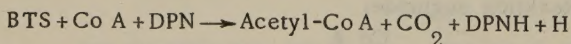
system, in diesem Fall eine Sulfanilamid-Transacetylase nicht gesättigt wird, so kann man diesen Test zur Bestimmung der Acetylierung verwenden. In diesem Fall ist die Acetylierung der Co A-Konzentration direkt proportional. Da andererseits Sulfonamide zum größten Teil acetyliert werden und andere Reaktionen, z.B. oxydative Reaktionen, nur eine geringe Rolle spielen, läßt sich mit dieser Methode auch der Umsatz der aktivierten Essigsäure bestimmen. Es lassen sich jedoch keine Absolutwerte erhalten, da das Sulfonamid nicht nur mit Essigsäure, sondern auch mit Bernsteinsäure unter Bildung eines Succinyl-Co A in Reaktion tritt, das mit der oben angeführten Methode miterfaßt wird. Daneben können noch andere Encymsysteme, die mit Acetat reagieren (Condensing-Encym), Enzyme des Fettstoffwechsels mit der Sulfanil-Transacetylase um das Co A konkurrieren und dadurch den Wert für Acetylsulfonamid herabsetzen.

Die Theorie der Acetylierungsreaktion:

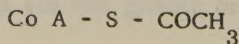
Der Vorgang der Acetylierung verläuft nach LIPMANN in drei Stufen:

- 1) Bildung von Acetylgruppen aus Pyruvat, Acetoacetat und Acetylphosphat.
- 2) Übertragung des Acetylrestes durch Transferasen auf das Co A.
- 3) Acetylierung der Akzeptoren (Sulfonamid, Cholin, Histamin) durch Acetokinasen.

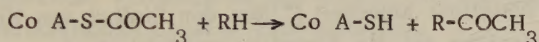
Der wichtigste Acetylondonator im menschlichen Organismus stellt das Brenztraubensäure-Oxydasesystem dar. Die Oxydative Decarboxylierung spielt sich folgendermaßen ab:



Die Acetylierungsreaktion ist also an ein bestimmtes Ferment, das Co A gebunden. Die SH-Gruppe des Co A verbindet sich mit Essigsäure und wird dadurch in die aktive Form übergeführt, die durch ihren Energiereichtum mit vielen Substanzen in Reaktion treten kann. Die aktivierte Essigsäure ist demnach eine Verbindung des Co A mit Essigsäure in Form einer an Schwefel gebundenen Acetylgruppe:



Durch besondere Fermente kann der Acetylrest an andere Verbindungen weitergegeben werden. Es kommt zu einer Acetylübertragung nach dem Schema:



Die erforderliche Energie für die Aktivierung der freien Essigsäure wird durch ATP geliefert. Aktivierter Essigsäure kann beim Abbau bestimmter Verbindungen auch ohne die Vorstufe der freien Essigsäure gebildet werden. Solche Verbindungen, wie z.B. Acetylphosphat, Pyruvat, Acetacetat usw., werden Acetylendonatoren genannt.

Eine Steigerung der Acetylierung durch Acetat, Fructose und Bepanthen ist möglich (Dissertation LEUCHS, München 1956). KLEIN und HARRIS konnten bei Versuchen an Kaninchen- und Rattenlebern zeigen, daß die Acetylierung von Sulfanilamid durch Zugabe von Acetat deutlich gesteigert wird. Weiterhin stellte SHERWIN (5) fest, daß beim Kaninchen die Acetylierung durch Fructose um 40 %, durch Glukose um 16 % gesteigert werden kann.

Die Bedeutung der Acetylierung:

Die Acetylierung des Sulfanilamids stellt einen Grundvorgang dar, der seiner zentralen Bedeutung wegen im Stoffwechsel eingehend untersucht wurde.

Das Co A liefert nicht nur die Acetylgruppe für die Entgiftung von körperfremden Substanzen wie Sulfonamid, p-Aminobenzoesäure, sondern auch für die Acetylierung von Aminosäuren und Aminen.

Durch Kondensation mit Oxalessigsäure bildet es Citrat und eröffnet damit den Kreis der biologischen Oxidationen im Krebszyklus.

Das Co A stellt aber auch eine wichtige Komponente im Fettstoffwechsel dar. Es bildet beim Fettsäureabbau Acyl- und beta-Keto-Acylderivate, wobei gleichzeitig die Fettsäuren oxydiert werden. Umgekehrt wird aber die Fettsäurekette aus aktiviertem Acetat synthetisiert, ein Vorgang, den man als Fettsäurecyklus bezeichnet.

II. THEMASTELLUNG UND ZIEL DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN

In einigen, bis jetzt zum Teil unveröffentlichten Arbeiten an der Medizinischen Poliklinik München ("Über den Einfluß von Krankheit und Nahrungsaufnahme auf die Acetylierungsfähigkeit des menschlichen Organismus" von K. BOGNER, A. ENGLHARDT, K. PIRNER, I. WOLLER; Dissertation LÖWENHAIN, München 1958) finden sich interessante Ergebnisse über die Acetylierungsfähigkeit bei verschiedenen Krankheiten, sowie die Beeinflussung der Acetylierung durch Glukose, Fructose und Bepanthen. So zeigten die Untersuchungen von LÖWENHAIN an mehreren Patienten mit Operationen am Magen-Darmtrakt ein auffallendes Absinken der Acetylierungsfähigkeit nach der Operation. Durch Gaben von Lävulose und Bepanthen ließ sich dieses weitgehend verhindern. Außerdem fiel bei Kranken mit schweren Durchblutungsstörungen in einigen Fällen ein geringerer Anteil von acetyliertem Sulfonamid auf.

Das Ziel vorliegender Arbeit war, die Acetylierungsfähigkeit bei den verschiedensten Krankheitsbildern unter Berücksichtigung oben angeführter Versuche zu prüfen.

Es wurde unter anderem die Acetylierung bei einer Reihe von Patienten mit schweren Durchblutungsstörungen der Beine (Endangiitis obliterans) durchgeführt; weiterhin bei einigen Patienten mit operativen Eingriffen am Magen-Darmtrakt vor und nach der Operation.

III. METHODIK

Die Bestimmungsmethoden der Sulfonamide im Körper beruhen auf kolorimetrischem Verfahren. Die Sulfonamide werden in einen Farbstoff übergeführt und dann kolorimetriert. Dabei bildet die freie aromatische Aminogruppe den Angriffspunkt für die Überführung des Sulfonamids in einen Farbstoff.

Grundsätzlich kommen zwei verschiedene Verfahren zur Anwendung:

1. Kondensation der freien Aminogruppe mit einer geeigneten Verbindung zu einer gefärbten Schiffschen Base.

2. Diazotierung der freien Aminogruppe und Kupplung mit einer geeigneten Verbindung zu einem Azofarbstoff.

Das letztgenannte Verfahren ist das übliche und besonders in den anglo-amerikanischen Ländern weit verbreitet.

Es wurden verschiedene Kupplungskomponenten vorgeschlagen: N,N-Dimethyl- α -naphthylamin. Dabei ist jedoch ein Katalysator für die schnelle Farbentwicklung in verdünnter Lösung nötig. Außerdem braucht man eine gewisse Menge Alkohol, um die entstehende Azofarbe in Lösung zu halten. Demgegenüber gibt die von OESTERHELD (6) vorgeschlagene Acetyl-H-Säure leicht lösliche Azofarbstoffe. Ein Nachteil besteht jedoch darin, daß die Acetyl-H-Säure in saurem pH nicht kuppelt und deshalb einen Zusatz von z.B. Na-Acetat notwendig macht.

Das Bestreben war also, eine geeignete kuppelnde Komponente zu finden, die in saurer Lösung eine lösliche Farbe gibt. Diese gebildete Azofarbe sollte säurefest sein und durch eine pH-Schwankung von 1 auf 2 keine Änderung erfahren. Außerdem soll die Kupplungsreaktion schnell vor sich gehen, und keine Beeinflussung der raschen Kupplungsfähigkeit durch eine pH-Schwankung von 1 - 2 stattfinden.

BRATTON und MARSHALL untersuchten 17 Kupplungskomponenten und kamen schließlich auf das N-(1-Naphthyl)-Äthylendiamin-Dihydrochlorid, das die oben genannten Forderungen noch am besten erfüllte.

Zur Diazotierung wird Na-Nitrit verwendet und das überschüssige NaNO_2 durch Ammoniumsulfat gebunden. Dadurch werden keine Nitroverbindungen gebildet. Dann erfolgt die Kupplung mit N-1-Naphthyl-Äthylendiamin-Dihydrochlorid zu einem roten Azofarbstoff. Ungefähr nach 20 Minuten ist die stärkste Farbintensität erreicht, und bleibt 1 - 2 Stunden konstant.

Verwendete Reagentien für die Bestimmung des freien und gebundenen Sulfonamids

- (1) 30 %ige Trichloressigsäure
- (2) 5-n HCl
- (3) 10-n HCl

- (4) 0,1 %ige wässrige Na-Nitrit-Lösung
- (5) 0,5 %ige wässrige Ammoniumsulfamatlösung
(Ammoniumsalz der Amidosulfonsäure zur Zerstörung des überschüssigen Na-Nitrits)
- (6) 0,1 %ige N-Naphtyl-1-Äthylendiamin-HCL-Lösung (in dunkler Flasche aufbewahren)

Sulfonamidbestimmung:

(Verwendet wurde in diesen Versuchen Gantrisin, s.S.10 ff.)

1 ccm Urin wird mit 4 ccm (1) enteweißt = Ausgangsmischung. Darauf folgt die getrennte Bestimmung des freien und Gesamtgantrisins.

1. Freies Gantrisin:

(im Erlenmeyerkölbchen)

1 ccm Ausgangsmischung wird mit 4 ccm Aqua bidest. und 1 ccm

(2) versetzt und leicht geschüttelt.

Dann gibt man 2,5 ccm (4) unter kräftigem Schütteln dazu. Diese Mischung läßt man 2 - 3 Minuten stehen (Diazotierung), hierauf wird 2,5 ccm (5) hinzugegeben und solange geschüttelt, bis die dabei entstehenden Gasbläschen wieder verschwinden (Bindung des überschüssigen Na-Nitrits). Nach einigen Minuten fügt man 2,5 ccm (6) hinzu. Darauf erfolgt die Farbreaktion.

Die weitere Bestimmung erfolgt kolorimetrisch am Elektrophonometer nach EPPENDORF. Wir verwendeten Filter 546, Küvetten 10,01. Es wurde nach 20 Minuten abgelesen. An Hand von Eichkurven ersieht man aus den am Eppendorf erhaltenen Extinktionswerten die enthaltenen Gantrisinmengen in mg. Den acetylierten Anteil erhält man durch Abzug des freien vom gesamten Gantrisin.

Als Blindwert wird bei jeder Untersuchung ein Leerwert bestimmt. Dabei wird statt 1 ccm Urin 1 ccm Aqua bidest. verwendet.

2. Bestimmung des Gesamtsulfonamids:

1 ccm Ausgangsmischung wird mit 9 ccm Aqua bidest. und 1 ccm (3) versetzt. Die Reagenzgläser werden zugeschmolzen und eine Stunde im Wasserbad gekocht. Dabei erfolgt die Hydrolyse. Die an das Sulfonamid gebundene Acetylgruppe wird abgespalten und somit die

aromatische Aminogruppe für die Diazotierung frei. Nach dem Kochen im Wasserbad werden die Gläser vorsichtig geöffnet. Nach dem Abkühlen gibt man aus jedem Reagenzglas 5,5 ccm in ein Erlenmeyerkölbchen. Dann wird 0,5 ccm Aqua bidest. zugesetzt. Weitere Zugabe von 2,5 ccm (4), (5), (6) wie im freien Sulfonamid.

Durchführung der Versuche:

Die Patienten mußten morgens nüchtern nach Entleerung der Blase 200 ccm Wasser trinken. Darauf bekamen sie 4 g (2 Ampullen) Gantrisin i.v. injiziert. Die Urinmenge wurde jeweils nach 2 und 4 Stunden gemessen. In jeder Harnportion erfolgte die Bestimmung des freien und gesamten Sulfonamids.

Um festzustellen, ob mit der verabreichten Sulfonamidmenge wirklich die maximale Acetylierungsfähigkeit erreicht werden konnte, wurde noch folgender Versuch unternommen: Einer Versuchsperson wurde Gantrisin in steigender Dosis i.v. injiziert, beginnend mit 1/2 Ampulle. Die Applikation erfolgte jeweils im Abstand von mehreren Tagen, um eine Kumulation der einzelnen Dosen zu vermeiden.

Dabei ergab sich, daß bei der Injektion von nur 1/2 Ampulle Gantrisin (= 1 g) die Gesamtausscheidung verhältnismäßig gering ist, der acetylierte Anteil beträgt dementsprechend nur 13,2%.

Bei höheren Dosen (1 - 2 Ampullen) steigert sich die Gesamtausscheidung und der acetylierte Anteil. Bei sehr hohen Dosen (4 Ampullen) findet jedoch prozentual keine weitere Vermehrung der Acetylierung statt. (s. Tab.)

Folgende Tabelle zeigt die Abhängigkeit der Acetylierungsfähigkeit von der verabreichten Sulfonamidmenge:

Verabreichte Menge	Ges. Sulf. mg	Freies Sulf. mg	Acet. Ant. mg	%
1/2 Amp.	154,0	140,0	14,0	13,2
Gantrisin	88,0	70,0	18,0	
1 Amp.	528,0	388,0	140,0	24,9
Gantrisin	183,0	145,5	37,5	
2 Amp.	714,0	539,0	175,0	23,4
Gantrisin	735,0	570,0	165,0	
4 Amp.	1419,5	1130,5	289,0	19,8
Gantrisin	930,0	753,0	177,0	

IV. KRITIK DER VERSUCHSBEDINGUNGEN

1. Wahl des Sulfonamids:

Die erste Schwierigkeit liegt in der Wahl eines geeigneten Sulfonamids, denn es zeigen sich deutliche Unterschiede des Acetylierungsgrades bei den verschiedenen Derivaten. Die Acetylierung im Organismus soll aus verschiedenen Gründen (Inaktivierung, Nierensteinbildung) möglichst langsam verlaufen.

HAWKING (7) und LIPMANN (8) stellten fest, daß Sultamilami Sulfapyridin schneller acetyliert werden als Sulfathiazol und Sulfapyramidin. Nähere Angaben finden sich bei BARLOW und CLIMENKO (9), FRISK (10), GSELL (11), HESSLER (12), PULVER und SUTER (13).

Weiterhin wird die Untersuchung durch die große individuelle Schwankungsbreite der Acetylierung erschwert. Schädigungen des Leberparenchyms können dieselbe deutlich beeinträchtigen, SEKULA (14). Aber nicht nur unter pathologischen Verhältnissen, sondern schon normaler-

weise scheint die Acetylierung keine konstante Größe zu sein, (KLEIN und HARRIS (2)).

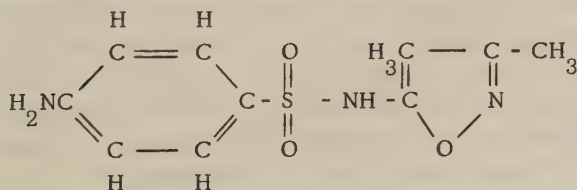
So zeigen sich z.B. große Unterschiede bei den verschiedenen Tiergattungen. Obwohl sich die Resultate der Tierversuche nicht direkt auf den Menschen übertragen lassen, wurde die Resorption und Acetylierung vorerst am Kaninchen studiert (PULVER und SUTER). Bei diesem verlaufen Resorption und Acetylierung viel ungünstiger als beim Menschen. Wichtig ist also die Wahl der Tierart. Acetylierung beim Hund wurde bisher überhaupt nicht beobachtet, selbst nicht bei Präparaten, die beim Menschen durch reichliche Bildung schwerlöslicher N_2 -Acetylverbindungen zu Konkrementbildung führen können.

Auch hängt die Acetylierung von der Art der Zufuhr des Sulfonamids ab, ob sie oral oder parenteral erfolgt. So ergab sich z.B. für Sulfapyridin, daß nach oraler Applikation die Acetylierung schneller und stärker eintrat als nach parenteraler Zufuhr, während Glucose-Sulfapyridin bei oraler Verabreichung nur langsam resorbiert und acetyliert wird. HAWKINS (16) stellte dagegen fest, daß Sulfanilamid und andere Sulfonamide bei intramuskulärer bzw. subcutaner Injektion schneller als nach oraler Gabe resorbiert werden.

Wir suchten also ein Präparat, das

1. gut verträglich ist, d.h. nur eine geringe Toxizität aufweist,
2. eine gute Löslichkeit besitzt, und zwar sowohl was die freie wie die acetylierte Form betrifft. Dabei ist wichtig, daß die Löslichkeit nicht nur im physiologisch wichtigen pH-Bereich von 6 - 8, sondern auch im leicht sauren Milieu von pH 5,5-7,0 optimal ist.

Als für den Versuch brauchbares Sulfonamid fand sich schließlich das Gantrisin:



3,4 Dimethyl-5-sulfanilamido-isoxazol

Es zeichnet sich durch hohe Löslichkeit im wässrigen Medium, besonders auch im Bereich leicht saurer pH-Werte, ausgeprägte Affinität zu den Körperflüssigkeiten und bemerkenswert geringe Toxizität aus. Letzteres läßt sich nach MARSHALL (17) dadurch erklären, daß es nicht in die Zellen eindringt, sondern in der Extrazellulärflüssigkeit bleibt. Weiterhin ist es stabil bei Säurehydrolyse und gut verträglich. Die Acetylierungsquote liegt relativ niedrig, die erzielten Ergebnisse zeigten eine geringe Schwankungsbreite.

Die Acetylierungskapazität wird aus dem Anteil des acetylierten Sulfonamids am ausgeschiedenen Gesamtsulfonamid berechnet. Wir haben nach dem Vorschlag von EGGER für freies und Gesamtsulfonamid getrennte Eichkurven hergestellt.

Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil durch die Niere. Nur eine geringe Menge wird durch die Faeces ausgeschieden, die praktisch vernachlässigt werden kann.

Auch die Applikationsweise macht Gantrisin zu dem für den Versuch geeignetsten Präparat. Um nämlich einen Teil der Fehlerquellen, die sich bei oraler Verabreichung eines Medikamentes nicht vermeiden lassen, wie z.B. ungenügende Resorption oder unterschiedliche Resorptionsdauer, von vornherein auszuschalten, entschlossen wir uns zur i.v. Applikation. Dies wäre bei dem, zur Co A-Bestimmung meist verwendeten Sulfanilamid nicht möglich, da es bei neutralem pH ausfällt und daher i.v. nicht injizierbar ist.

Andere Präparate z.B. Sulfathiazole haben den Nachteil, daß sie beim Erhitzen unbeständig sind. Bei Säurehydrolyse wird daher ein beträchtlicher Teil zerstört.

2. Dauer des Versuchs:

Die Dauer des Versuchs ist abhängig von Resorption und Ausscheidung des Sulfonamids. Bei Verwendung von Gantrisin erreicht die Konzentration im Blut bei i.v. Injektion von 2 - 3 Gramm nach ca 15 Min. einen Serumspiegel von 21 - 23 mg% (18). Im Verlauf von 2 Stunden sinken die Werte auf ca 6 - 16 mg% herab. Die Ausscheidung im Urin ist bei Einzelgabe nach 4 - 8 Stunden am höchsten. In 4 Stunden werden ca 50% ausgeschieden. Nach 48 Stunden ist die Ausscheidung beendet.

3. Abhängigkeit der Gantrisinausscheidung von der Harnmenge:

Die Gantrisinausscheidung ist auch abhängig von der Harnmenge. Ergebnisse aus unserem Arbeitskreis hier zeigten, daß mit zunehmender Flüssigkeitsausscheidung auch die im Harn erscheinende Menge an Gesamtsulfonamid zunahm. Die größte Menge wurde in den beiden ersten Stunden ausgeschieden. Bei sehr niedriger Harnmenge scheint die Sulfonamidausscheidung verzögert zu sein. Hier enthielt die zweite Stundenportion mehr Sulfonamid als die erste.

Der acetylierte Anteil, auf den es in den Versuchen lediglich ankommt, ist jedoch nicht von der Gesamtsulfonamidausscheidung und Harnmenge abhängig, sondern von der Acetylierungsfähigkeit des Organismus.

V. ERGEBNISSE

Es wurde die Sulfonamidausscheidung bei insgesamt 16 Versuchspersonen bestimmt. Die folgenden Tabellen geben die gefundenen Werte wieder.

TABELLE I

Ergebnisse bei 3 Patienten mit Ulcus ventriculi .

Name	Zeit	Gesamt-S. mg	Freies S. mg	Acetyl. Ant. mg	%
1. Mo.	vor Op.	1672,0	1331,0	341,0	21,0
		935,0	726,0	209,0	
	5 Tage nach Op.	305,0	227,0	77,5	15,7
		474,0	429,0	45,0	
	11 Tage nach Op.	1258,0	1147,0	111,0	11,8
		375,0	292,5	82,5	
2. Ni.	vor Op.	516,0	402,0	114,0	25,2
		285,0	196,5	88,5	
	4 Tage	1342,0	1122,0	220,0	18,9
		686,0	521,5	164,5	
3. May.	vor Op.	731,5	584,2	147,3	21,0
		702,0	540,0	162,0	
	nach op.	812,0	665,0	147,0	22,0
		598,0	432,2	166,8	

Zu Tabelle I:

(Die in der 3. und folgenden Spalte aufgeführten Zahlen stellen jeweils die Werte dar, die in den Harnportionen nach 2 und 4 Stunden ermittelt wurden.)

In Tabelle I sind 3 Patienten aufgeführt, bei denen wegen eines chronisch rezidivierenden Magengeschwürs eine Magen-Resektion nach BILLROTH II durchgeführt wurde. Hierbei werden die Patienten gewöhnlich postoperativ mehrere Tage mit Kochsalzinfusionen (und Zugabe von Cebion un Betabion) ernährt. Wir bestimmten die Acetylierung jeweils vor der Operation und nach der Operation meist am letzten Tag der Infusionsbehandlung (ca 3 - 5 Tage). Es zeigte sich dabei in zwei Fällen ein deutliches Absinken des acetylierten Anteils nach der Operation, ein Befund, der die bereits früher erzielten Ergebnisse (Dissertation LÖWENHEIN, KADJAHVI) bestätigt. Im Falle May. wurde ein Absinken der Acetylierung postoperativ vermißt. Nachforschungen ergaben, daß dieser Patient statt der üblichen Kochsalzinfusion eine 5%ige Lävulose-Infusion bekam. Dieser Versuch ist eine weitere Bestätigung der früher erhaltenen Ergebnisse (Diss. LEUCHS), die zum Ausdruck brachten, daß Fructose die Acetylierung von Sulfonamiden steigert.

TABELLE II

Ergebnisse bei 6 Patienten mit Durchblutungsstörungen an den Beinen.

Name	Gesamt-S. mg	Freies S. mg	Acetyl. Ant. mg	%
1. Pf.	2142,0 1050,0	1734,0 798,0	408,0 252,0	20,6
2. Ko.	975,0 649,0	721,0 495,0	253,0 154,0	25,1
3. Ra.	688,0 396,5	540,0 276,2	148,0 120,3	24,7
4. Bö.	1960,0 1560,0	1400,0 1378,0	560,0 182,0	21,0
5. He.	590,0 522,0	500,0 504,0	90,0 117,0	18,6
6. Sch.	238,0 212,5	210,0 170,0	28,0 42,5	15,6

Zu Tabelle II:

Da in früheren Arbeiten bei Patienten mit Durchblutungsstörungen an den Beinen teilweise auffallend niedrige Werte gefunden wurden, wurde bei einer größeren Anzahl von Fällen mit Endangitis obliterans dieser Befund nachgeprüft; Die Ergebnisse konnten jedoch nicht bestätigt werden. Alle Patienten dieser Reihe hatten eine fortgeschrittene Endangitis obliterans, bei zwei Patienten mußte deshalb eine Unterschenkelamputation durchgeführt werden. Die in dieser Versuchsreihe erhaltenen Werte liegen durchwegs-mit Ausnahme des letzten- im Bereich der Norm.

TABELLE III

Werte bei 6 Patienten mit verschiedenen Krankheitsbildern.

Name	Ges.S. mg	Freies S. mg	Acet. Ant. mg	%	Diagnose
1. Zi.	1100,0 455,0	968,7 383,5	131,3 71,5	13,0	Hyperthreose
2. Hi.	1176,0 612,0	924,0 459,0	252,0 153,0	22,6	Herzinfarkt
3. Bo.	1264,0 930,0	760,0 690,0	504,0 240,0	33,8	Infarkt und Sklerose
4. Sch.	1820,0 442,0	1534,0 318,5	286,0 123,5	18,1	Ösophagus-Ca
5. Mü.	1334,0 420,0	1184,5 315,0	149,5 105,0	14,5	Hyperthyreose
6. Schr.	1008,0 832,5	816,0 772,5	192,0 60,0	13,6	Stat.Bein- ödeme

Zu Tabelle III:

In Tabelle III sind Patienten mit verschiedenen Krankheitsbildern zusammengefaßt. Auffallend niedrige Acetylierungswerte zeigen hier zwei Patienten, die an einer Hyperthyreose erkrankt waren. Dieses Ergebnis war völlig unerwartet, da bei früheren Bestimmungen Hyperthyreose-Kranke stets ein sehr hohes Acetylierungsvermögen zeigten. Es stellte sich jedoch heraus, daß beide Patienten während der Bestimmung als Medikament Kalium perchloratum - und nicht wie sonst üblich Propylcil oder Favistan - bekamen. Dieses scheint den Bestimmungsnachweis des gesamten und freien Gantrisin zu beeinträchtigen und damit das Ergebnis keiner eindeutigen Auswertung mehr zugänglich zu machen.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Es wurde die Acetylierung von Sulfonamid bei insgesamt 16 Versuchspersonen (Patienten aus dem Krankengut der medizinischen und chirurgischen Poliklinik der Universität München) mit den verschiedensten Krankheitszuständen geprüft.

Es zeigte sich, daß die Acetylierungsfähigkeit auch bei schweren Krankheitszuständen nicht wesentlich beeinträchtigt ist.

Dagegen scheint die Nahrungsaufnahme einen gewissen Einfluß auf die Acetylierung zu besitzen. So war postoperativ nach großen Eingriffen am Magen-Darmtrakt die Acetylierung etwas herabgesetzt. Auch bei alten Patienten und bei Patienten in schlechtem Ernährungszustand, z.B. infolge eines Ösophagus-Carcinoms, fand sich meist eine deutliche Herabsetzung der Acetylierung.

Bei Patienten mit Endangitis obliterans ließ sich eine verminderte Acetylierungsfähigkeit nicht nachweisen.

VI. DISKUSSION

In vorliegenden Versuchen wurde die Acetylierungsfähigkeit von Sulfonamiden bei verschiedenen Krankheitszuständen geprüft. Als geeignetes Sulfonamid wurde Gantrisin verwendet.

Die Bestimmung des freien und gesamten Sulfonamids wurde nach der Methode von BRATTON und MARSHALL durchgeführt. Diese beruht auf einer Diazotierung der Aminogruppe mit nachfolgender Kupplung einer geeigneten Verbindung zu einem Azofarbstoff. Die kolorimetrische Bestimmung erfolgte mit dem Kolorimeter nach EPPENDORF.

Die Ergebnisse der Untersuchungsreihe zeigten, daß durch länger dauernde ungenügende Nahrungsaufnahme, wie z.B. nach großen Eingriffen am Magen-Darmtrakt oder bei stark konsumierenden Krankheiten, wie Carcinom, die Acetylierungsfähigkeit des menschlichen Organismus vermindert wird. Diese herabgesetzte Acetylierungsfähigkeit kann ihre Ursache in verschiedenen Gründen haben.

Theoretisch kann durch alle Substrate, Enzyme und Coenzyme, die an der Sulfonamid-Acetylierung beteiligt sind, die Gesamtreaktion beeinflusst werden.

So wird Mangel an verfügbarem Co A oder ungenügende Bildung von Acetylresten die Reaktion in diesem Sinne beeinflussen, ebenso Mangel an Energie. Der Acetylrest wird im Organismus aus Brenztraubensäure gebildet, er entstammt also der Oxidation der Kohlehydrate. Diese liefern auch die für die Bildung von ATP nötige Energie. Ein Mangel kann also einmal durch ungenügende Nahrungsaufnahme, oder aber durch einen stark erhöhten Energie- oder Baustoffbedarf bedingt sein. So kann man sich vorstellen, daß diese Energie evtl. nicht für sämtliche Synthesen ausreicht, sodaß die nicht lebensnotwendigen Reaktionen zugunsten der zum Leben unbedingt erforderlichen eingeschränkt werden. Die Sulfonamid-Acetylierung kann also in diesem Falle herabgesetzt sein. Bis zu einem gewissen Grade kann sie ein Zeichen dafür sein, daß ein beginnendes Defizit eingetreten ist und den Organismus zur Einschränkung seiner Synthesen zwingt. Es leidet dann nicht nur die Synthese der Bausteineiweißkörper, sondern auch die Neubildung lebenswichtiger Enzyme und Coenzyme. Es kann daher auch auf diesem Wege zu einer Störung der Acetylierung kommen.

Da Sulfonamid in großen, konstanten Dosen gegeben wurde, scheidet ein Mangel an Acetylakzeptoren als Ursache für verminderte Acetylierung aus. Ein Absinken der Co A-Konzentration muß dagegen den Reaktionsablauf entscheidend beeinflussen. Dieser Verminderung der Co A-Konzentration kann Mangel an verfügbarem Co A oder ungenügende Bildung von Acetylresten zugrunde liegen. Es ist bekannt, daß der Co A-Gehalt der Gewebe keine feste Größe ist, sondern durch Überwiegen Co A-synthetisierender oder Co A-abbauender Prozesse steigt oder fällt. Am stärksten wird er durch das Angebot an Panthotensäure beeinflusst.

Damit könnte die Acetylierungsfähigkeit der operierten Patienten sowohl durch Panthotensäuremangel wie durch KH-Hunger selbst begrenzt worden sein. Bei diesen Patienten war durch den Eingriff und die damit verbundene Nahrungskarenz ein echter Hungerzustand entstanden, der einerseits zu einer Verarmung der Kohlehydrat- und Vi-

taminspeicher führt, andererseits werden durch die verminderte Energiefreisetzung synthetische Reaktionen herabgesetzt.

ZUSAMMENFASSUNG

Es war das Ziel dieser Arbeit, die Acetylierung bei verschiedenen Krankheitszuständen zu prüfen. Dies geschah unter Berücksichtigung früherer Arbeiten an der Med. Poliklinik München, die sich mit dem Problem der Acetylierung von Sulfonamiden bzw. der Beeinflussung derselben befaßten.

Es wurden an 16 Versuchspersonen insgesamt 46 Bestimmungen von gesamten und freien Sulfonamid im Urin durchgeführt:

1. Drei magenoperierte Patienten. In zwei Fällen deutlicher Abfall der Acetylierungsfähigkeit postoperativ, in einem Fall wurde ein Absinken bei gleichzeitiger Fruktose-Gabe vermißt.
2. Sechs Patienten mit Durchblutungsstörungen der Beine. Die in früheren Arbeiten in zwei Fällen mit Endangitis obliterans gefundenen niederen Werte ließen sich hier nicht bestätigen.
3. Bei sechs Patienten mit verschiedenen Krankheiten fiel nur bei denjenigen mit Hyperthyreose, stat. Beinödem, Ösophagus-Carcinom eine signifikante Erniedrigung des acetylierten Anteils auf. Die übrigen Ergebnisse waren unauffällig.

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. Seitz, Direktor der Universitätspoliklinik und der Med. Poliklinik, für die mir gebotene Arbeitsmöglichkeit, Herrn Prof. Dr. Stuhlfauth für die Überlassung eines Themas herzlich danken.

Frau Dr. Woller danke ich besonders für ihre stets freundliche und bereitwillige Hilfe. Auch bin ich Frau Dr. Engelhardt für ihre Unterstützung sehr dankbar.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Frisk: Sulfanilamid Derivatives,
Norstedt und Söhner,
Stockholm 1943
- (2) Klein u. Harris: J. biol. Chem. 124, 613, 1938
- (3) Stewart, J. D. Surgery 5, 232, 1939
Rourke, G. M.
Allan, J. G.
- (4) Lipmann: J. biol. chem. 160, 173, 1945
- (5) Sherwin, C. P.: Proc. soc. exp. Biol. Med. 24, 422, 1926
- (6) Druey und
Oesterheld: Helv. Chim. Acta 25, 753, 1942
- (7) Hawking, F.: Brit. Med. J. 1, 505, 1945
- (8) Lipmann, F.: J. biol. Chem. 160, 173, 1945
- (9) Barlow und
Climenko: J. amer. med. Assoc. 116, 482, 1941
- (10) Frisk: Sulfanilamid Derivatives,
Norstedt und Söhner, Stockholm 1943
- (11) Gsell: Schweiz. med. Wschr. 73, 692, 1943
- (12) Hessler: Schweiz. med. Wschr. 74, 1051, 1944
- (13) Pulver u. Suter: Schweiz. med. Wschr. 73, 403, 1943
- (14) Sekula
- (16) Hawkins: Brit. med. J. 505
- (17) Marshall: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 68, 472, 1948
- (18) Deutsche Hoffmann-La Roche AG, Referat Nr. 22

LEBENS LAUF

Am 16. Juli 1928 bin ich in Stuttgart als Tochter des Fahrlehrers Ludwig Sailer geboren.

Im Frühjahr 1935 kam ich in die Grundschule und besuchte anschließend 4 Jahre die Uhland-Oberschule für Mädchen in Stuttgart. Vom Herbst 1943 bis Sommer 1944 war ich Schülerin an der Mädchen-Oberschule in Ravensburg. Infolge der Kriegsergebnisse kam es zu einer Unterbrechung des Schulbesuchs. Erst im Oktober 1945 trat ich wieder in die Mörike-Oberschule in Stuttgart ein und machte dort im Sommer 1949 das Abitur.

Nach einem halbjährigen Handelsschulkurs war ich in der Württ. Girozentrale in Stuttgart als Kontoristin tätig. Während dieser Zeit entschloß ich mich zu einem Berufswechsel und arbeitete 8 Monate als Praktikantin im Labor der Kinderheilstätte Wangen/Allgäu, bis ich im Sommer-Semester 1952 mit dem Medizinstudium an der Universität in München beginnen konnte. Hier legte ich im März 1954 die ärztliche Vorprüfung ab. Zwei klinische Semester hörte ich an der Universität Tübingen, kehrte dann nach München zurück, wo ich im Frühjahr 1957 die ärztliche Prüfung ablegte.

Die Ausbildung als Medizinalassistentin begann ich im Juli 1957 auf der Inneren Abteilung des Krankenhauses München rechts der Isar. Seit 1. April 1958 arbeite ich im Kreiskrankenhaus Ehingen/Donau auf der Chirurgischen Abteilung.

